

ارزیابی مقاومت دارویی در بیماران مبتلا به سل ریوی و عوامل موثر بر آن (۱۳۸۹-۱۳۸۴)

علی اصغر فرازی^۱، منصوره جباری اصل^۲، معصومه صوفیان^{۳*}

۱- استادیار، گروه بیماری های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

۲- کارشناس سل و جنام، گروه کنترل بیماری ها، مرکز بهداشت استان مرکزی، اراک، ایران

۳- دانشیار، گروه بیماری های عفونی و گرمسیری، مرکز تحقیقات سل و عفونی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

تاریخ دریافت: ۹۰/۳/۲۱ تاریخ پذیرش: ۹۰/۵/۲۶

چکیده

زمینه و هدف: امروزه یکی از مشکلات اساسی درمان بیماری سل موضوع مقاومت دارویی است. مطالعه حاضر با هدف تعیین مقاومت دارویی سویه های مایکوباکتریوم جدا شده از بیماران مبتلا به سل ریوی نسبت به داروهای ضد سل و عوامل موثر در آن طراحی شده است.

مواد و روش ها: طی یک مطالعه مقطعی، تمام بیماران مسلول تحت پوشش مرکز بهداشت استان مرکزی (۹۱۷ نفر) بین سال های ۱۳۸۴ تا ۱۳۸۹ وارد مطالعه شدند. از تمام بیماران مبتلا به سل ریوی مقاوم به درمان طی این سال ها کشت و آنتی بیوگرام با روش استاندارد (proportional) به عمل آمد. نهایتاً با مدل رگرسیون لجستیک و با استفاده از نرم افزار SPSS عوامل موثر بر مقاومت دارویی شناسایی شدند.

یافته ها: در این بررسی میزان مقاومت کلی در بیماران اسمیر مثبت ۷/۳ درصد بود. میزان سل مقاوم به چند دارو معادل ۴/۳ درصد بود. ۰/۵ درصد بیماران اسمیر مثبت به هر پنج دارو مقاوم بودند. مقاومت دارویی در طی این سال ها روند افزایشی داشته است. بیشترین مقاومت مربوط به ایزونیاژید (۶۸/۸ درصد) و بعد از آن به ترتیب ریفامپین (۶۲/۵ درصد)، پیرازینامید (۲۵ درصد)، اتامبوتول (۲۱/۹ درصد) و استرپتومايسين (۲۱/۹ درصد) بود. بیشترین میزان مقاومت در گروه سنی ۱۵ تا ۴۵ سال بود. بروز مقاومت با جنس مذکر، درجه مثبت بودن اسمیر، عود سل و ابتلا به HIV مرتبط بود.

نتیجه گیری: بررسی مقاومت دارویی سویه های مایکوباکتریوم مورد مطالعه در طی ۶ سال نشان گرآن است که روند آن رو به افزایش بوده و به همین دلیل توجه دقیق جهت جلوگیری از به وجود آمدن سویه های مقاوم و انتشار آن ضروری است.

واژگان کلیدی: آنتی بیوگرام، داروهای ضد سل، مایکوباکتریوم توبرکولوزیس، مقاومت دارویی

* نویسنده مسئول: اراک، دانشگاه علوم پزشکی اراک، گروه بیماری های عفونی و گرمسیری

Email: ma_sofian@yahoo.com

مقدمه

حدود یک سوم جمعیت جهان آلوده به باکتری سل بوده و در خطر ابتلا به بیماری سل قرار دارند و حدود ۵۰ میلیون نفر به باسیل مقاوم به درمان آلوده هستند. هر ساله حدود ۹ میلیون نفر به سل فعال مبتلا شده و حدود ۲ میلیون نفر در اثر این بیماری جان خود را از دست می‌دهند (۱). در سال ۲۰۰۹ حدود ۹/۴ میلیون مورد جدید سل در دنیا بروز کرد که ۱/۱ میلیون مورد آن مبتلا به ویروس نقص سیستم ایمنی (HIV) بوده و ۱/۷ میلیون مورد مرگ ناشی از سل یعنی معادل ۴۷۰۰ مورد مرگ در هر روز که از این تعداد ۳۸۰ هزار مورد مرگ در افراد ایدزی مبتلا به سل بوده است. در سال ۱۳۸۸ در ایران ۱۰۰۹۹ مورد ابتلا به سل گزارش شد که از این تعداد ۵۱۰۰ نفر سل ریوی خلط مثبت داشتند. در تمامی استان‌های کشور موارد سل گزارش شده است اما در استان‌های سیستان و بلوچستان، گلستان، خراسان رضوی، خوزستان، هرمزگان، قم، کرمانشاه و گیلان موارد سل بیشتر گزارش شده است. ۸۰ درصد سل دنیا در ۲۲ کشور گزارش شده است که ۲ کشور پاکستان و افغانستان جزو این کشورها هستند. طبق آمارهای ۴۰ سال قبل، از هر ۱۰۰ هزار نفر جمعیت ایران ۱۴۰ مورد سل گزارش می‌شد، در حالی که این رقم هم اکنون به کمتر از ۱۴ مورد رسیده است. سل مقاوم به دارو امروزه به یک نگرانی در زمینه کنترل سل تبدیل شده است. بیمار مبتلا به سل مقاوم به دارو به جای ۶ ماه باید ۲ سال تمام تحت درمان باشد و در شرایطی که نیاز به بستری شدن ندارد، مجبور به بستری در بیمارستان می‌شود و هزینه ۴۵۰ هزار تومانی داروهای او بالغ بر ۳۰ میلیون تومان می‌شود و با وجود همه این‌ها فقط در ۵۰ درصد موارد فرد بهبود می‌یابد و در ۵۰ درصد موارد بیمار فوت می‌کند (۲). بنابراین خط باریکی بین سل معمولی و سل مقاوم به دارو وجود دارد که بی توجهی به مصرف صحیح داروها و ناآگاهی و نگرش ضعیف بیمار آن را از یک

بیماری صد در صد قابل کنترل تبدیل به یک بیماری کشنده می‌کند. در بررسی انجام شده توسط سازمان بهداشت جهانی و اتحادیه بین‌المللی مقابله با سل و بیماری‌های ریوی در ۳۶ منطقه جغرافیایی، مشخص شد که مقاومت در برابر داروهای ضد سل در همه جا وجود دارد و شیوع اولیه مقاومت به حداقل یک دارو حدود ۱۰/۷ درصد است (۳). سل مقاوم به چند دارو (Multiple Drug Resistant-MDR)، به مقاومت مایکوباکتریوم توپرکلوزیس به حداقل دو داروی ایزونیاژید و ریفامپین گفته می‌شود که تهدید عمده برنامه کنترل سل است (۴). مرگ و میر ناشی از سل مقاوم به چند دارو حدود ۴۰ تا ۶۰ درصد می‌باشد (۵) و این معادل مرگ و میر ناشی از سل درمان نشده است؛ بنابراین گسترش سویه‌های مقاوم در کشورهای در حال توسعه الگوهای مرگ و میر شبیه دوران قبل از استفاده از داروهای ضد سل را به وجود خواهد آورد. مقاومت ثانویه یا اکتسابی به پیدایش مقاومت به دنبال مصرف داروی ضد سل گفته می‌شود و اگر بیماری با مقاومت ثانویه دیگران را آلوده سازد، افراد اخیر در صورت ابتلا به بیماری به خودی خود و بدون این که سابقه قبلی درمان داشته باشند، گرفتار سل مقاوم می‌شوند که به آن مقاومت اولیه می‌گویند (۶). میزان شیوع سل MDR در جهان در سل ریوی اولیه ۱/۴ درصد و در عود سل ۱۳ درصد می‌باشد (۷). سل MDR برای اولین بار در سال ۱۹۹۰ مشاهده شد و به سرعت به معضلی اساسی و تهدیدکننده برای برنامه کنترل سل در بسیاری از کشورها و در نهایت جهان مبدل شد تا جایی که سازمان جهانی بهداشت در سال ۱۹۹۳ سل را به عنوان یک اورژانس جهانی معرفی کرد (۸). اهمیت این موضوع زمانی بیشتر احساس شد که بروز موارد سل مقاوم به چند دارو گسترش یافت؛ به طوری که در حال حاضر سل MDR از تمام کشورهای جهان و از سال ۲۰۰۵ سل با مقاومت گسترده (Extensive Drug Resistant -XDR) از برخی

ایزونیازید، ریفامپین، اتامبوتول و پیرازینامید قرار گرفتند و در حین پایش درمان در گروه سل ریوی اسمیر مثبت جدید در صورت مثبت ماندن اسمیر در پایان ماه سوم درمان حمله‌ای و در موارد عود سل ریوی اسمیر مثبت، از همان ابتدای شروع درمان تهیه کشت و آنتی بیوگرام با روش استاندارد (proportional) انجام شد. دادها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS مورد آنالیز قرار گرفتند. از مدل رگرسیون لجستیک چندگانه جهت تعیین عوامل موثر بر مقاومت دارویی استفاده شد. در این تحقیق متغیرهای سن، جنس، نژاد، محل سکونت و درجه مثبت بودن خلط اولیه مورد تحلیل قرار گرفتند. محققین در کلیه مراحل تحقیق اصول اخلاقی هلسینکی را رعایت نمودند.

یافته‌ها

در این بررسی از ۹۱۷ بیمار سلی ۴۴۱ بیمار سل ریوی اسمیر مثبت بودند. هم‌چنین ۲۸۱ نفر سل ریوی اسمیر منفی و ۱۹۵ بیمار سل خارج ریوی داشتند. ۹/۴ درصد بیماران سابقه تماس با فرد مسلول را داشتند، هم‌چنین میزان موفقیت درمان ۸۳ درصد و میزان مرگ و میر ۴/۳ درصد بود. سایر مشخصات دموگرافیک و بالینی بیماران مورد بررسی در جدول ۱ آورده شده است.

در طی درمان از ۳۲ بیمار به دلیل عدم پاسخ به درمان آزمایش کشت و آنتی بیوگرام با روش استاندارد به عمل آمد که از این تعداد ۱۵ مورد MDR-TB بود و مقاومت به ریفامپین ۲۰ مورد، ایزونیازید ۲۲ مورد، اتامبوتول ۷ مورد، پیرازینامید ۸ مورد و استرپتومایسین ۷ مورد گزارش گردید. از کل موارد مقاوم ۱۵ مورد (۴۶/۹ درصد) مقاومت به یک دارو و ۱۵ مورد (۴۶/۹ درصد) مقاومت بیش از یک دارو و ۲ مورد (۶/۳ درصد) مقاومت به پنج دارو وجود داشت (جدول ۲).

نقاط دنیا به خصوص مناطقی که با بیماری ایدز درگیر هستند گزارش شده است (۸). براساس گزارش سازمان جهانی بهداشت در سال ۲۰۰۶ از ۹۹/۲ میلیون مورد جدید مبتلا به سل، ۵۰۰ هزار مورد سل مقاوم به دارو بوده است. در سال‌های قبل از پیدایش داروی ضد سل فقدان دارو عامل عمده مرگ بیماران بود و اکنون در شروع قرن ۲۱ مقاومت دارویی یکی از عوامل مهم مرگ و میر بیماران سلی به شمار می‌رود (۹). سل مقاوم به دارو اعم از MDR و XDR در کشور ما در حال تبدیل شدن به یک معضل بهداشتی می‌باشد و علاوه بر آن متأسفانه گزارش‌های اخیر نشان‌گر بروز سل‌های مقاوم به تمام داروها (Total Drug Resistant - TDR) در کشور است (۱۰). لذا به منظور آگاهی بیشتر از چگونگی پیدایش سوش‌های مقاوم به دارو در استان این تحقیق صورت گرفت.

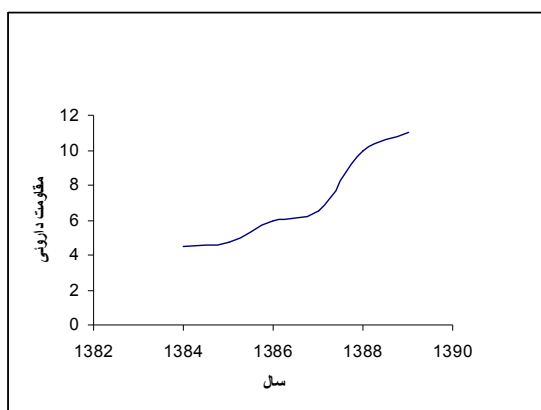
مواد و روش‌ها

این مطالعه مقطعی در طی سال‌های ۱۳۸۴ تا ۱۳۸۹ در استان مرکزی انجام پذیرفت. کلیه بیماران شناسائی شده مبتلا به سل اعم از ریوی و خارج ریوی (۹۱۷ نفر) که به مراکز بهداشتی شهرستان‌های تحت پوشش دانشگاه‌های علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اراک مراجعه کرده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. داده‌ها از طریق نرم افزار ثبت سل جمع‌آوری و استخراج گردید و سپس برای جلوگیری از خطای پوشش با توجه به مشخصات بیماران، مورد بازبینی قرار گرفت. در کل اطلاعات بیماران مبتلا به انواع مختلف بیماری سل در ۱۰ شهرستان استان و طی ۶ سال جمع‌آوری شد. از همه بیماران مشکوک به سل ریوی اسمیر خلط تهیه و سپس به روش ذیل - نلسون (Ziehl- Neelsen) رنگ آمیزی شده و در صورت مثبت شدن اسمیر وارد مطالعه شدند. بیماران ابتدا تحت درمان استاندارد چهار دارویی ضد سل یعنی

جدول ۱. مشخصات دموگرافیک و بالینی بیماران مسلول استان مرکزی ۱۳۸۹-۱۳۸۴

متغیر	تعداد	نسبت (درصد)
نوع سل	جمع کل	۹۱۷
	ریوی اسمیر مثبت	۴۴۱
	ریوی اسمیر منفی	۴۸۱
ملیت	خارج ریوی	۲۱/۳
	ایرانی	۶۹۷
جنس	غیر ایرانی	۲۲۰
	مذکر	۴۴۷
محل زندگی	مونث	۴۷۰
	روستا	۳۵۷
سن	شهر	۵۶۰
	<۱۵	۲۴
سن	۱۵-۴۵	۲۹۶
	۴۵-۶۵	۱۸۹
	>۶۵	۴۰۸
اسمیر خلط	جمع کل	۴۴۱
	۱-۹ باسیل	۲۲
	۱+	۱۶۹
	۲+	۱۲۸
عود	۳+	۱۲۲
	سل اسمیر مثبت	۴۱۶
	جدید	۲۵
عود	عود سل اسمیر مثبت	۵/۷

از بین بیماران ۳ مورد مبتلا به ایدز بودند که در ۲ مورد سل مقاوم وجود داشت. میزان مرگ و میر در بین بیماران با سل مقاوم ۲۱/۸ درصد بود. در بین بیماران مقاوم هیچ مورد کم باسیل دیده نشد. ۲۱/۹ درصد اسمیر یک مثبت (۱+) و ۴۶/۸ درصد اسمیر دو مثبت (۲+) و ۳۱/۳ درصد اسمیر سه مثبت (۳+) داشتند. هم‌چنین میزان بروز مقاومت از سال ۸۴ تا سال ۸۹ روند افزایشی داشته است (نمودار ۱).



نمودار ۱. روند افزایش بروز سل ریوی مقاوم به درمان در استان مرکزی ۱۳۸۹-۱۳۸۴

از نظر گروه سنی در زیر ۱۵ سال هیچ مورد مقاومت در مقابل درمان وجود نداشت و بیشترین میزان در گروه سنی ۱۵ تا ۴۵ سال بود. هم‌چنین موارد مقاومت دارویی در مردان به طور معنی‌داری بیشتر از زنان بود. به علاوه میزان مقاومت، با درجه مثبت بودن اسمیر ارتباط معنی‌داری داشت. هم‌چنین میزان مرگ در افراد مبتلا به سل مقاوم در مقایسه با سایر بیماران بیشتر بود ولی از نظر محل سکونت و نژاد ارتباط معنی‌داری با مقاومت وجود نداشت (جدول ۳).

جدول ۲. مقاومت دارویی ضد سل در مایکوباکتریوم توبرکلوزیس جدا شده از بیماران سل ریوی استان مرکزی ۱۳۸۹-۱۳۸۴

نوع مقاومت	تعداد	نسبت به کل موارد کل مقاوم (درصد)	نسبت به کل موارد سل اسمیر مثبت (درصد)
ایزونیازید	۲۲	۶۸/۸	۵
ریفامپین	۲۰	۶۲/۵	۴/۵
اتامپوتول	۷	۲۱/۹	۱/۶
استرپتومايسين	۷	۲۱/۹	۱/۶
پیرازینامید	۸	۲۵	۱/۸
ایزونیازید + ریفامپین	۱۵	۴۶/۹	۳/۴
مقاومت به یک دارو	۱۶	۵۰	۳/۶
مقاومت به دو دارو	۱۰	۳۱/۲	۲/۳
مقاومت به سه دارو	۱	۳/۱	۰/۲
مقاومت به چهار دارو	۳	۹/۴	۰/۷
مقاومت به پنج دارو	۲	۶/۳	۰/۵

جدول ۳. عوامل مؤثر در ایجاد مقاومت در مبتلایان به سل استان مرکزی ۱۳۸۹-۱۳۸۴ با استفاده از مدل رگرسیون لجستیک چندگانه

متغیر	سل ریوی مقاوم (درصد)	سل ریوی غیرمقاوم (درصد)	نسبت شانس خام (۹۵) درصد حدود اطمینان)	P	نسبت شانس تطبيق شده (۹۵) درصد حدود اطمینان)	P
ملیت	ایرانی	غیر ایرانی	۱۰	۰/۱۴۶	۱	۰/۱۷۴
جنس	مذکر	مونث	۱	۰/۰۰۶	۱	۰/۰۰۸
محل زندگی	روستا	شهر	۱	۰/۲۸۶	۱	۰/۲۴۸
سن	≤۴۵	>۴۵	۱	<۰/۰۰۱	۱	<۰/۰۰۱
اسمیر خلط	≤۱+	≥۲+	۱	۰/۰۲۱	۱	۰/۰۱۵
عود	غیر عود	عود	۱	<۰/۰۰۱	۱	<۰/۰۰۱
ابتلا به HIV	HIV	HIV	۱	<۰/۰۰۱	۱	<۰/۰۰۱

بحث

بهداشت و متوسط کشوری پایین تر بوده است. هم چنین نسبت سل ریوی اسمیر مثبت به مجموع سل ریوی اسمیر منفی و خارج ریوی طی شش سال ۹۲/۷ می باشد که مطلوب آن یک می باشد. این شاخص در سال ۸۹ برابر ۱/۲ می باشد. به لحاظ موفقیت درمان میانگین شش ساله آن ۸۳ درصد بوده که مطلوب سازمان بهداشت جهانی ۸۵ درصد می باشد. در این بررسی میزان مقاومت کلی در بیماران اسمیر مثبت ۷/۳ درصد بوده و میزان MDR-TB ۳/۴ درصد می باشد. هم چنین ۰/۵ درصد بیماران اسمیر مثبت به هر پنج دارو مقاوم بود.

در برخی کشورها مانند کره موارد MDR بسیار پایین و در کشورهایی مثل هندوستان موارد MDR تا حدود ۱۳/۵ درصد گزارش شده است (۱۱). در یک مطالعه مقاومت دارویی به سل در ازبکستان و قزاقستان ۱۳ درصد، در چین ۱۰ درصد و در ایران در حدود ۵ درصد گزارش شده است. در کشورهای اروپای غربی شیوع موارد حدود یک درصد اعلام شده است و حتی در برخی کشورهای اروپای جنوبی مثل اسپانیا که ۲۸ درصد از بیماران مبتلا به سل هم زمان عفونت HIV هم داشتند میزان مقاومت دارویی ۰/۵ درصد

با توجه به نتایج مطالعه اخیر به نظر می رسد سن، جنس و شدت مثبت بودن اسمیر با بروز مقاومت دارویی مرتبط باشد و مقاومت دارویی در مردان گروه سنی ۱۵ تا ۴۵ سال بیشتر روی می دهد. در سال ۲۰۰۲ میلادی بر اساس بازنگری سازمان جهانی بهداشت میزان مورد انتظار بروز بیماری سل اسمیر مثبت (جدید+عود) در ایران ۱۷ مورد در ۱۰۰ هزار نفر برآورد شد. در بازنگری سال ۲۰۰۷ این میزان به ۱۳ مورد در ۱۰۰ هزار نفر کاهش یافت. برآورد سازمان در سال ۲۰۰۹ برای سال ۸۸ میزان بروز ۸/۳ در ۱۰۰ هزار برای بیماران اسمیر مثبت جدید در ایران بوده است در حالی که طبق آمار مرکز مدیریت بیماری های واگیر وزارت بهداشت و درمان در سال ۱۳۸۷ بروز بیماری سل اسمیر مثبت (جدید) معادل ۶/۸ نفر در صد هزار نفر و در سال ۸۸ معادل ۷ نفر در صد هزار بوده است و میزان فوق در استان مرکزی به طور متوسط در طی شش سال اخیر معادل ۵/۱ نفر در صد هزار نفر بوده است. در سال ۱۳۸۷ معادل ۵/۵ و در سال ۸۸ معادل ۶/۳ و در سال ۸۹ برابر ۵/۷ بیمار در یک صد هزار نفر جمعیت بوده است که از مورد انتظار سازمان جهانی

توبرکولوزیس ایزوله شده از بیماران مراجعه کننده به بیمارستان بوعلی شهرستان زاهدان انجام دادند، میزان مقاومت دارویی نسبت به داروهای ریفامپین، ایزونیاژید، استرپتوماکسین و اتامبوتول را به ترتیب ۵۵/۹ و ۳۹/۲ و ۳۳/۳ و ۲۷/۳ درصد گزارش کردند. در این میان میزان سوش‌های MDR ۱۶/۶ درصد بود (۲۵). ناصرپور و همکاران در این منطقه در سال ۲۰۰۶ میزان MDR را ۱۶ درصد اعلام نمود (۲۶). در مطالعه ولایتی و همکاران نیز از بین ۱۴۶ بیمار مبتلا به سل در مرکز مسیح دانشوری، ۵/۴ درصد مبتلا به سل MDR و از میان سل‌های مقاوم به چند دارو ۱۰/۶ درصد مبتلا به سل XDR گزارش شدند (۲۷).

مهم‌ترین محدودیت در این بررسی گذشته‌نگر بودن آن می‌باشد که مانع بررسی عوامل موثر بیشتری در زمینه ایجاد مقاومت دارویی در این مطالعه شد و لازم است در بررسی‌های بعدی روی عوامل خطر بیشتری مطالعه شود. از دیگر محدودیت‌های مطالعه فوق عدم انجام آنتی بیوگرام برای تمام بیماران می‌باشد. انجام آنتی بیوگرام محدود به موارد عود و نیز موارد اسمیر مثبت در انتهای ماه سوم درمان بود. از دیگر محدودیت‌های مطالعه بررسی در موارد سل خارج ریوی بود که در اغلب موارد تشخیص بر اساس پاتولوژی بوده و امکان آنتی بیوگرام وجود نداشت.

اگرچه درمان سل در کشور ما رایگان انجام می‌شود اما هزینه درمان هر بیمار مبتلا به سل مقاوم بالغ بر ۲۵ میلیون تومان برآورد شده است، پس مقرون به صرفه خواهد بود تا با اجرای کامل و اجرای صحیح این روش مانع از بروز موارد سل مقاوم در جامعه شویم. با نگاهی به نتایج بررسی انجام شده در می‌یابیم که سل مقاوم به دارو در کشور ما نیز در حال تبدیل شدن به یک معضل بهداشتی مهم می‌باشد. اساسی‌ترین و مهم‌ترین راه جلوگیری از پیدایش سوش‌های مقاوم در جامعه اجرای کامل و اصولی استراتژی DOTS II می‌باشد. اجرای صحیح این روش بهترین راه پیش‌گیری از بروز موارد MDR، XDR، TDR بوده و سبب جلوگیری از گسترش سوش‌های مقاوم در جامعه می‌شود. به عبارت دیگر، بهترین راه پیش‌گیری از

بود (۱۲)، در کشورهای اروپای شرقی مقاومت دارویی بالاتر می‌باشد به طوری که روسیه ۱۳ درصد و لتونی ۹ درصد مقاومت دارویی به سل را گزارش نموده اند (۱۳). نمایی و همکاران از بین ۷۵ مورد جدید سل کشت مثبت (۶۸ بیمار سل ریوی و هفت بیمار سل خارج ریوی)، چهار درصد سل MDR تشخیص دادند (۱۴). در مطالعه دیگری که توسط حیدری و همکاران در سال ۸۷ در مشهد انجام شد، موارد ابتلا به سل MDR حدود ۴/۶۵ درصد گزارش شد (۱۵). مطالعه‌ای که در سال ۸۲ توسط نصرالهی و همکاران در استان مازندران صورت گرفت نشان داد که شیوع موارد مقاومت چند دارویی در بین بیمارانی که مورد جدید ابتلا به سل بودند ۱/۵ درصد و در بین بیمارانی که سابقه قبلی درمان داشتند ۴۰ درصد بود (۱۶). در مطالعه پورامیری و همکاران در تهران از تعداد ۴۳ بیمار مبتلا به سل مقاوم ۳۸ بیمار (۸۸ درصد) MDR-TB بود (۱۷). در مطالعه قاضی سعید در تهران میزان موارد MDR را ۲۷/۹ درصد گزارش نمودند (۱۸). در مطالعه عباسی در استان گلستان که بر روی بیماران مبتلا به سل جدید انجام شد شیوع مقاومت دارویی ۰/۵ درصد گزارش شد (۱۹). حاج عبدالباقی و همکاران در مناطق روستایی استان گلستان میزان MDR را ۱/۱ درصد گزارش نمودند (۲۰). بهرمنند و همکاران از انستیتو پاستور میزان مقاومت به ایزونیاژید و ریفامپین را در بین ۴۴۳ بیمار، ۱/۳ درصد اعلام نمودند (۲۱). بررسی میرسعیدی در سال ۲۰۰۳ در مرکز تحقیقات مسیح دانشوری نشان داد که از بین ۱۹۶ مورد جدید ابتلا به سل ۶/۲ درصد و از بین ۶۸ بیمار قبلا درمان شده مبتلا به سل، ۵۶ درصد دچار سل MDR بودند (۲۲). در مطالعه شمعی و همکاران روی ۵۴۸ بیمار جدید کشت مثبت، ۲/۸ درصد موارد MDR اعلام شد (۲۳). در مطالعه مسجدی و همکاران در مرکز تحقیقات بیماری‌های ریوی و سل که روی ۲۰۳۰ بیمار کشت مثبت صورت گرفت ۵/۵ درصد سل MDR گزارش شد، در این بررسی ۱۲ مورد مقاوم به هشت داروی خط دوم بودند که به عنوان سل XDR گزارش شدند (۲۴). در مطالعه‌ای که متانت و همکاران در سال ۸۰ روی ۸۴ سوش مایکوباکتریوم

6. Mardani M. [Drug resistant tuberculosis :A world problem]. J Medl Edu 2008; 31(2): 299-301.[Persian]
7. Pablos-Méndez A, Raviglione MC, Laszlo A, Binkin N, Rieder HL, Bustreo F, et al. Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994–1997. New England Journal of Medicine. 1998;338(23):1641-9.
8. Organization WH. Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB): recommendations for prevention and control. Wkly Epidemiol Rec. 2006;81:430-2.
9. Raviglione MC, Uplekar MW. WHO's new Stop TB Strategy. Lancet. 2006;367(9514):952-5.
10. Velayati A, Farnia P, Masjedi M, Ibrahim T, Tabarsi P, Haroun R, et al. Totally drug-resistant tuberculosis strains: evidence of adaptation at the cellular level. European Respiratory Journal. 2009;34(5):1202-3.
11. WHO. Global tuberculosis database. 2006. Available from: <http://www.who.int/globalatlas/dataquery/default.asp>; accessed 7 August 2008.
12. Zamanloo S, Faraj-Nia S, Okhy M. [Fast diagnosis of resistant to INH on mycobacterium tuberculosis isolated from patients in East-Azarbayejan By PCR]. Oloum-e-Darouei 2008; 15(263): 263-8. [Persian]
13. Doustdar F, Khosravi A, Farnia P, et al. [Diagnosis of mutation on MoB Gene in the Rifampin-resistant mycobacterium tuberculosis among Iranian patients]. Iran Microbiol 2008; 1(1): 17-22. [Persian]
14. Namayee M, Nazem M, Sadeghian A, Naderi-Nasab M. [Drug resistant in mycobacterium tuberculosis isolated from tuberculous patients in Mashhad]. Ardabil Univ Med Sci J (AUMSJ) 2004; 3(1): 47-55. [Persian]
15. Heydari A, Salim B, Mojtavavi M, et al. [Etiology of disruption of treatment in Tuberculous patients]. Med J Mashhad Univ 2007; 52(1): 25-8.[Persian]
16. Nosratollahi M, Khalilian A. [Tuberculosis drug resistant]. Orumiyeh Univ Med Sci J 2002; 4: 295-303.[Persian]
17. Pooramiri V, Mirsaedi M, Mohajer SM, et al. [Tuberculosis drug resistant among hospitalized patients]. Tanaffos 2002; 2(7): 47-51.[Persian]

ایجاد مقاومت دارویی، پیروی از دستورالعمل کشوری مبارزه با سل یعنی تجویز صحیح، مناسب و کامل رژیم درمانی تحت نظارت مسقیم یک ناظر دلسوز، علاقمند و آموزش دیده برای درمان موثر سل حساس به دارو است.

نتیجه گیری

موارد مقاومت به داروهای ضد سل در استان مرکزی در ۶ سال اخیر روند رو به رشد داشته است به همین دلیل توجه دقیق جهت جلوگیری از به وجود آمدن سویه‌های مقاوم و انتشار آن ضروری بوده و در این راستا اجرای استراتژی درمان تحت نظارت مستقیم بهترین راهکار می باشد.

تشکر و قدر دانی

با سپاس از معاونت محترم بهداشتی و مدیر و کارشناسان گروه مدیریت بیماری‌های مرکز بهداشت استان و کلیه کارشناسان بیماری‌های مراکز بهداشت شهرستان‌ها که با همکاری آنها انجام این پژوهش میسر شد.

منابع

1. Organization WH. WHO Report 2009: Global Tuberculosis Control: Epidemiology, Strategy, Financing. Geneva. WHO/HTM/TB/2009: 411; 2009.
2. Communicable Disease Management Center. Tuberculosis Statistics of Iran. Ministry of Health and Medical Education; 2011.
3. Espinal MA, Laszlo A, Simonsen L, Boulahbal F, Kim SJ, Reniero A, et al. Global trends in resistance to antituberculosis drugs. New England Journal of Medicine. 2001; 344(17): 1294-303.
4. Patel D, Madan I. Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus and Multidrug Resistant Tuberculosis: Part 2. Occupational Medicine. 2000;50(6):395-7.
5. Demissie M, Gebeyehu M, Berhane Y. Primary resistance to anti-tuberculosis drugs in Addis Ababa, Ethiopia. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 1997; 1(1):64-7.

18. Qazi-saeed K. [Survey on the drug resistant in mycobacterium tuberculosis at research center for pulmonary diseases and tuberculosis]. Abstract book of 22th Congress of international union of control of tuberculosis, 1988, Shiraz, Iran.
19. Abbasi A, Golalipour MJ. [Tuberculosis drug resistant in smear positive pulmonary tuberculosis]. *Ofoh* 2005; 10(3): 38-41. [Persian]
20. Hajabdolbaghi M, Abbasi A, Moslemi D. [DOTS Strategy and its effect on relapse and failure rate and drug resistanat among patients with tuberculosis in Gorgan from 1998 to 1999]. *Infect Dis Trop Med J* 2004; 9: 20-22. [Persian]
21. Bahrmand AR, Siadat A, Samar G, Sanami A. [Report of drug resistant of mycobacterium tuberculosis isolated from patients in Iran]. *Rev Cubana Med Trop* 1996; 48(2): 92-7.
22. Mirsaeidi MS, Tabarsi P, Farnia P, Ebrahimi G, Morris MW, Masjedi MR, et al. Trends of drug resistant Mycobacterium tuberculosis in a tertiary tuberculosis center in Iran. *Saudi medical journal*. 2007;28(4):544-50.
23. Shamaei M, Marjani M, Chitsaz E, Kazempour M, Esmaeili M, Farnia P, et al. First-line anti-tuberculosis drug resistance patterns and trends at the national TB referral center in Iran--eight years of surveillance. *International Journal of Infectious Diseases*. 2009;13(5):e236-e40.
24. Masjedi MR, Farnia P, Sorooch S, Pooramiri MV, Mansoori SD, Zarifi AZ, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis: 2 years of surveillance in Iran. *Clinical infectious diseases*. 2006;43(7):841-7.
25. Metanat M, Shahreki SH, Sharifi-Mood B, et al. Prevalence multi drug resistance among pulmonary tuberculosis patients who referred to Boo-Ali hospital, 18th congress of infectious diseases and tropical medicine, 2009; Zahedan, Iran.
26. Naserpour-Farivar T, Naderi M, Mohagheghfard A, et al. [Drug Resistance of mycobacterium tuberculosis strains isolated from patients with pulmonary tuberculosis in south eastern of Iran]. *J Med Sci* 2006; 6(2): 321-4. [Persian]
27. Velayati AA, Masjedi MR, Farnia P, Tabarsi P, Ghanavi J, ZiaZarifi AH, et al. Emergence of new forms of totally drug-resistant tuberculosis bacilli. *Chest*. 2009; 136(2): 420-5.